

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1: 616.831-005

Влияние нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы на агрегацию тромбоцитов и функции сосудистого эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне артериальной гипертензии

В. В. Быков^{1,2}, А. В. Быкова¹, О. И. Алиев³,
С. А. Станкевич¹, В. А. Хазанов¹,
А. И. Венгеровский², В. В. Удуг³

¹ Общество с ограниченной ответственностью
«Инновационные фармакологические разработки»,
Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

³ Научно-исследовательский институт фармакологии
и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга
Томского научно-исследовательского медицинского центра,
Томск, Россия

Контактная информация:

Быков Владимир Валерьевич,
ООО «Ифар»,
ул. Елизаровых, д. 79/4, Томск,
Россия, 634021.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

Статья поступила в редакцию
26.03.22 и принята к печати 26.07.22.

Резюме

Актуальность. Коррекция эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии (АГ) является важным способом предупреждения мозгового инсульта. При высоком риске этого осложнения установлена терапевтическая эффективность лекарственных средств, активирующих растворимую гуанилатциклазу (рГЦ) и продукцию 3',5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) независимо от оксида азота (NO). Данная работа посвящена исследованию антиагрегантной и эндотелийпротективной активности нового стимулятора рГЦ производного индолинона 2-[2-[(5RS)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден]-2-цианоэтилен]-1H-индол-3(2H)-она (шифр — GRS) при экспериментальном ишемическом инсульте (ИИ) на фоне АГ. Ранее было показано, что соединение GRS тормозит агрегацию тромбоцитов, снижает артериальное давление (АД) у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, препятствует окклюзии сосудов при экспериментальном артериальном и венозном тромбозе. В качестве препарата сравнения использовали включенный в стандарт вторичной профилактики ИИ антиагрегант, блокатор рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов клопидогрел. **Цель работы** — исследовать антиагрегантную и эндотелийпротективную активность нового производного индолинона, стимулятора рГЦ (шифр — GRS) в сравнении с действием антиагреганта клопидогрела на модели ИИ, развившегося на фоне высокого АД у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR. **Материалы и методы.** У спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR (n = 78) моделировали фокальную ишемию/реперфузию головного мозга (ФИРГМ). Соединение GRS в дозе 10 мг/кг и клопидогрел в дозе 10 мг/кг вводили в желудок 1 раз в день ежедневно за 3 суток до моделирования ишемии/реперфузии и в течение 5 суток после нее. Изучали агрегацию тромбоцитов

и функциональное состояние эндотелия сосудов. **Результаты.** При модели ФИРГМ у крыс линии SHR повышалась амплитуда агрегации тромбоцитов и развивалась эндотелиальная дисфункция с нарушением сосудорасширяющей активности эндотелия. Соединение GRS и клопидогрел при курсовом введении препятствовали повышению агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$), соединение GRS уменьшало дисфункцию эндотелия ($p < 0,05$). **Заключение.** Стимулятор рГЦ производное индолинона GRS тормозит повышенную агрегацию тромбоцитов и предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции у крыс после ФИРГМ; эндотелийпротективное действие соединения GRS не связано с его антиагрегантной активностью.

Ключевые слова: стимулятор растворимой гуанилатциклазы, производное индолинона, агрегация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, экспериментальные модели ишемического инсульта и артериальной гипертензии

Для цитирования: Быков В. В., Быкова А. В., Алиев О. И., Станкевич С. А., Хазанов В. А., Венгеровский А. И., Удут В. В. Влияние нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы на агрегацию тромбоцитов и функции сосудистого эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(6):710–717. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-710-717

Influence of a new stimulator of soluble guanylate cyclase on platelet aggregation and vascular endothelial function in experimental ischemic stroke against the background of arterial hypertension

V. V. Bykov^{1,2}, A. V. Bykova¹, O. I. Aliev³,
S. A. Stankevich¹, V. A. Khazanov¹,
A. I. Vengerovskiy², V. V. Udut³

¹ LLC “Innovative Pharmacological Research”, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Vladimir V. Bykov,
LLC “Innovative
Pharmacological Research”,
79/4 Elizavinskaya str., Tomsk,
634021 Russia.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

Received 26 March 2022;
accepted 26 July 2022.

Abstract

Background. Correction of endothelial dysfunction during arterial hypertension (AH) is an important measure in preventing cerebrovascular stroke. Drugs activating soluble guanylate cyclase (sGC) and 3',5'-guanosine monophosphate (cGMP) production independently of nitric oxide (NO) were shown to be therapeutically useful in reducing the risk of stroke. The present work aims to study the antiaggregant and endothelium-protective activity of a new sGC stimulator, an indolinone derivative (2-[2-[(5RS)-5-(hydroxymethyl)-3-methyl-1,3-oxazolidine-2-yliden]-2-cyanoethylidene]-1H-indole-3(2H)-one (codename — GRS) in a model of ischemic stroke with AH. Prior studies have shown that GRS compound inhibits platelet aggregation, lowers blood pressure (BP) in spontaneously-hypertensive SHR rats, prevents vascular occlusion in models of arterial and venous thrombosis. Antiplatelet drug clopidogrel, a P2Y₁₂ receptor inhibitor, included in the standard of care for secondary prevention of ischemic stroke, was used as the reference drug. **Objective.** To assess the antiaggregant and endothelium-protective activity of a new indolinone derivative GRS, an sGC stimulator, compared to clopidogrel in a model of ischemic stroke concomitant with high arterial BP in spontaneously-hypertensive SHR rats. **Design and methods.** Focal brain

ischemia/reperfusion was modelled in spontaneously-hypertensive SHR rats ($n = 78$). GRS in 10 mg/kg dose and clopidogrel in 10 mg/kg dose were administered orally once daily 3 days before modelling ischemia/reperfusion and for 5 days afterwards. Platelet aggregation and functioning of vascular endothelium were monitored. **Results.** Focal brain ischemia/reperfusion in SHR rats resulted in increased platelet aggregation and the development of endothelial dysfunction and disruption of vasodilatory function of endothelium. GRS compound and clopidogrel in repeated administration have prevented an increase in platelet aggregation ($p < 0,05$), GRS compound also alleviated endothelial dysfunction ($p < 0,05$). **Conclusions.** The indolinone derivative GRS, an sGC stimulator, inhibits increased platelet aggregation and prevents endothelial dysfunction in rats after focal brain ischemia/reperfusion; the endothelium-protective effects of GRS aren't related to its antiaggregant activity.

Key words: soluble guanylate cyclase stimulator, indolinone derivative, platelet aggregation, endothelial dysfunction, experimental models of ischemic stroke and arterial hypertension

For citation: Bykov VV, Bykova AV, Aliev OI, Stankevich SA, Khazanov VA, Vengerovsky AI, Udut VV. Influence of a new stimulator of soluble guanylate cyclase on platelet aggregation and vascular endothelial function in experimental ischemic stroke against the background of arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):710–717. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-710-717

Введение

Одним из важных факторов риска мозгового инсульта является артериальная гипертензия (АГ), осложненная дисфункцией сосудистого эндотелия [1–6]. При АГ в клетках сосудистого эндотелия тормозится продукция оксида азота (NO). В цитозоле гладких мышц сосудов нарушаются стимулируемая NO активация растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) и биосинтез 3',5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) [7]. Нарушение функций сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ сопровождается сужением сосудов, пролиферацией их гладких мышц и ремоделированием, усилением агрегации тромбоцитов и формированием тромбов [8, 9].

Коррекция эндотелиальной дисфункции при АГ поможет предупредить развитие мозгового инсульта. При высоком риске этого осложнения установлена терапевтическая эффективность лекарственных средств, активирующих рГЦ и продукцию цГМФ независимо от NO. Химические соединения, повышающие активность рГЦ, разделяют на стимуляторы и активаторы фермента. Стимуляторы прямо связываются с восстановленной формой рГЦ, содержащей гем с двухвалентным железом, активаторы взаимодействуют с окисленной рГЦ, лишенной гема [8].

Данная работа посвящена исследованию эндотелийпротективной и антиагрегантной активности нового стимулятора рГЦ производного индолинона 2-[2-[(5RS)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден]-2-цианоэтилиден]-1Н-индол-3(2H)-она (шифр — GRS) при экспериментальном ишемическом инсульте (ИИ), развившемся на фоне эссенциальной АГ у крыс линии SHR. Ранее было установлено, что соединение GRS тормозит агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *in vivo* [10], снижает артериальное давление (АД) у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, препятствует окклюзии сосудов при экспериментальном артериаль-

ном и венозном тромбозе [11]. В качестве препарата сравнения использовали антиагрегант, блокатор рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов клопидогрел, не влияющий на функции эндотелия [12]. Кроме того, клопидогрел включен в стандарт вторичной профилактики ИИ [13, 14].

Цель работы — исследовать антиагрегантную и эндотелийпротективную активность нового производного индолинона, стимулятора рГЦ (шифр — GRS) в сравнении с действием антиагреганта клопидогрела на модели ИИ, развившегося на фоне высокого АД у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 78 спонтанно-гипертензивных крысах-самцах линии SHR массой тела 210 ± 20 г, полученных из вивария Института биорганической химии РАН (г. Пушкино). Животные находились по пять-семь особей в стандартных пластиковых клетках фирмы VELAZ (Чехия) при температуре воздуха 20–23 °С, влажности — не более 50%, объеме воздухообмена (вытяжка: приток) — 8:10, световом режиме — 12 ч/день: 12 ч/ночь. Содержание животных и уход за ними осуществляли в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU). Исследование одобрено этическими комитетами ООО «Ифар» (протокол № 113/2019 от 28.09.2021), ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5378 от 24.10.2016) и НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга ТНИМЦ (№ 179122020). Исследование проведено с соблюдением принципов и правил надлежащей лабораторной практики.

Крыс разделяли на 4 группы: группа 1 — ложнооперированные животные ($n = 15$), группы 2–4 — животные с моделью фокальной ишемии/репер-

фузии головного мозга (ФИРГМ) ($n = 21$ в каждой группе), из них животные контрольной группы 2 не получали исследуемые вещества, животные группы 3 получали соединение GRS, животным группы 4 вводили клопидогрел.

Моделирование фокальной ишемии/реперфузии головного мозга и введение веществ

У крыс под наркозом пропофолом моделировали ФИРГМ [6]. Для этого выделяли левую общую, внутреннюю и наружную сонные артерии, перевязывали дистальный конец левой наружной сонной артерии и через нее во внутреннюю сонную артерию вводили филамент (тефлоновую нить) для окклюзии средней мозговой артерии. Затем филамент извлекали, перевязывали наружную сонную артерию и восстанавливали кровоток по левой внутренней сонной артерии. После наложения швов на операционную рану и выхода из наркоза животных возвращали в клетки со свободным доступом к воде и пище. Ложнооперированным крысам в среднюю мозговую артерию филамент не вводили.

Соединение GRS в дозе 10 мг/кг и клопидогрел в дозе 10 мг/кг [15] в форме взвеси в 1 % крахмальной слизи вводили в желудок 1 раз в день ежедневно за 3 суток до моделирования ФИРГМ и в течение 5 суток после операции. Доза соединения GRS близка ED_{50} по антитромботической активности и была установлена в предварительно проведенных экспериментах [10]. Такой режим введения веществ обеспечивает устойчивый антитромботический эффект [16]. Ложнооперированные животные и крысы контрольной группы получали 1-процентную крахмальную слизь по той же схеме, что и исследуемые вещества.

На 5-е сутки после моделирования ФИРГМ у половины крыс каждой группы изучали агрегацию тромбоцитов, у другой половины — способность сосудов к расширению.

Изучение агрегации тромбоцитов

Для исследования агрегации тромбоцитов цельную кровь забирали из общей сонной артерии. У животных под эфирным наркозом выделяли и перевязывали общую сонную артерию, в ее проксимальный конец вставляли тефлоновый катетер. Кровь стабилизировали 3,8 % раствором натрия цитрата в соотношении 9:1 по объему. Получали обогащенную и бедную тромбоцитами плазму и подсчитывали число тромбоцитов [17]. Для стандартизации обогащенную тромбоцитами плазму смешивали с бедной тромбоцитами плазмой этих же животных, чтобы содержание тромбоцитов составляло 400 ± 30 тыс. в 1 мм^3 пробы [3]. В качестве индуктора агрегации

использовали аденозин 5'-дифосфат (АДФ), индуктор агрегации тромбоцитов в конечной концентрации $4 \times 10^{-6} \text{ М}$. Амплитуда агрегации отражает процент тромбоцитов в пробе, соединенных в агрегат.

Оценка состояния эндотелия сосудов

Для оценки функционального состояния эндотелия крысам под ингаляционным наркозом изофлураном в правую сонную артерию имплантировали катетер с целью регистрации АД. Фармакологические агенты вливали в правую бедренную вену в виде болюса. Среднее АД регистрировали непрерывно с помощью высокоскоростной системы сбора и обработки данных MP150 Biopac (США), блока усиления DA100C и датчика TSD 104A (программное обеспечение Acqknowledge 4.2.0, США). При расчетах использовали показатель среднего АД. Эндотелийзависимую вазодилатацию регистрировали по снижению АД в ответ на внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 5 мкг/кг и нитропруссид натрия дигидрата (НП) в дозе 10 мкг/кг [18, 19]. Степень расширения сосудов оценивали по площади треугольника над кривой восстановления АД при введении АХ или НП, при этом меньший катет представляет собой величину снижения АД в ответ на введение сосудорасширяющего средства (мм рт. ст.), а больший — время восстановления АД после проведения пробы (с). Вычисляли коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) как отношение площади треугольника над кривой восстановления АД после введения НП к площади треугольника над соответствующей кривой после введения АХ [20].

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У ложнооперированных крыс линии SHR амплитуда агрегации тромбоцитов составляла 18 %, у контрольных животных, перенесших ФИРГМ и получавших крахмальную слизь, возрастала в 1,8 раза, до 32 % ($p < 0,05$). У животных с моделью ФИРГМ, получавших соединение GRS или клопидогрел, амплитуда агрегации тромбоцитов уменьшалась соответственно до 22 и 18 % и была такой же, как у ложнооперированных животных ($p > 0,05$) (табл. 1).

Соединение GRS и клопидогрел в дозах 10 мг/кг при курсовом лечебно-профилактическом применении

Таблица 1

**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ В ЖЕЛУДОК СОЕДИНЕНИЯ GRS
И КЛОПИДОГРЕЛА ПО 10 МГ/КГ ЕЖЕДНЕВНО ЗА 3 СУТОК ДО ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА И В ТЕЧЕНИЕ 5 СУТОК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА АКТИВИРОВАННУЮ АДФ (4×10^{-6} М)
АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ У КРЫС ЛИНИИ SHR**

Группа животных	Амплитуда агрегации тромбоцитов, %
Ложнооперированные крысы (n = 5)	18 ± 2
Крысы с моделью ФИРГМ (контроль, n = 7)	$32 \pm 3^*$
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие соединение GRS (n = 7)	$22 \pm 5^{*\wedge}$
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие клопидогрел (n = 7)	$18 \pm 3^\#$

Примечание: АДФ — аденозин 5'-дифосфат, индуктор агрегации тромбоцитов ФИРГМ — фокальная ишемия/реперфузия головного мозга; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями ложнооперированных животных (критерий Манна–Уитни); $^\#$ — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контроля (критерий Манна–Уитни); $^\wedge$ — $p < 0,05$ по сравнению с показателями животных, получавших клопидогрел (критерий Манна–Уитни).

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ В ЖЕЛУДОК СОЕДИНЕНИЯ GRS И КЛОПИДОГРЕЛА ПО 10 МГ/КГ
ЕЖЕДНЕВНО ЗА 3 СУТОК ДО ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И В ТЕЧЕНИЕ
5 СУТОК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ У КРЫС ЛИНИИ SHR**

Группа животных	Ацетилхолин, 5 мкг/кг			
	Исходное АД, мм рт. ст.	Δ АД, мм рт. ст.	Время восстано- вления АД, с	Площадь, мм рт. ст. $\times$ с
Ложнооперированные крысы (n = 5)	144 ± 8	70 ± 7	64 ± 5	2223 ± 304
Крысы с моделью ФИРГМ (контроль n = 7)	129 ± 22	62 ± 15	57 ± 11	$1687 \pm 318^*$
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие соединение GRS (n = 7)	128 ± 26	57 ± 17	55 ± 16	1632 ± 419
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие клопидогрел (n = 7)	139 ± 21	64 ± 13	60 ± 5	1930 ± 919

Примечание: АД — артериальное давление; ФИРГМ — фокальная ишемия/реперфузия головного мозга; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями ложнооперированных животных (критерий Манна–Уитни).

нии нормализовали агрегацию тромбоцитов у крыс, перенесших ФИРГМ. Производное индолинона GRS по выраженности антиагрегантного действия уступало клопидогрелу.

Перед началом исследования АД не различалось во всех экспериментальных группах ($p > 0,05$). КЭД у ложнооперированных крыс составлял 1,70, у контрольных животных, перенесших ФИРГМ, возрастал в 1,4 раза, до 2,34 ($p < 0,05$). Это обусловлено ослаблением сосудорасширяющего действия АХ — активатора эндотелиальной NO-синтазы при участии внесинаптических m_3 -холинорецепторов. В ответ на введение донатора NO НП степень расширения сосудов была сопоставима у животных всех групп, что свидетельствует о дефиците NO и целостности гладкомышечных клеток сосудов при ФИРГМ. Полученные данные указывают на то, что у крыс

линии SHR через 5 дней после ФИРГМ развилась эндотелиальная дисфункция.

После курсового введения производного индолинона GRS КЭД становился в 1,2 раза меньше показателя при модели ФИРГМ, составлял 1,89 ($p < 0,05$) и не отличался от показателя у ложнооперированных животных ($p > 0,05$). Клопидогрел в этом эксперименте не изменял КЭД. Он был в 1,3 раза выше, чем у ложнооперированных крыс и не отличался от аналогичного показателя при экспериментальной ФИРГМ ($p > 0,05$) (табл. 2 и 3). Следовательно, соединение GRS при лечебно-профилактическом режиме введения снижало выраженность эндотелиальной дисфункции.

При модели ФИРГМ производное индолинона GRS слабее клопидогрела тормозило агрегацию тромбоцитов, но в большей степени уменьшало

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ В ЖЕЛУДОК СОЕДИНЕНИЯ GRS И КЛОПИДОГРЕЛА ПО 10 МГ/КГ
ЕЖЕДНЕВНО ЗА 3 СУТОК ДО ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И В ТЕЧЕНИЕ 5 СУТОК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ
НИТРОПРУССИДА НАТРИЯ ДИГИДРАТА У КРЫС ЛИНИИ SHR**

Группа	Нитропрусида натрия дигидрат, 10 мкг/кг				КЭД
	Исходное АД, мм рт. ст.	Δ АД, мм рт. ст.	Время восстановления АД, с	Площадь, мм рт. ст. $\times$ с	
Ложнооперированные крысы (n = 5)	145 $\pm$ 5	73 $\pm$ 7	102 $\pm$ 8	3740 $\pm$ 438	1,70 $\pm$ 0,22
Крысы с моделью ФИРГМ (контроль n = 7)	132 $\pm$ 23	68 $\pm$ 15	118 $\pm$ 19	3929 $\pm$ 723	2,34 $\pm$ 0,16*
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие соединение GRS (n = 7)	126 $\pm$ 26	58 $\pm$ 21	101 $\pm$ 30	3099 $\pm$ 1761	1,89 $\pm$ 0,29#
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие клопидогрел (n = 7)	138 $\pm$ 17	74 $\pm$ 11	111 $\pm$ 14	4098 $\pm$ 754	2,16 $\pm$ 0,38*

Примечание: АД — артериальное давление; ФИРГМ — фокальная ишемия/реперфузия головного мозга; КЭД — коэффициент эндотелиальной дисфункции; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями ложнооперированных животных (критерий Манна–Уитни); # — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контроля (критерий Манна–Уитни).

дисфункцию сосудистого эндотелия. При ишемии и ацидозе в эндотелии образуются активные формы кислорода, активируются ядерный фактор κB , каспазы-3 и -12. Эти факторы ингибируют эндотелиальную NO-синтазу, что сопровождается сужением сосудов, апоптозом эндотелия, развитием микротромбозов и воспаления [21]. Соединение GRS независимо от NO стимулирует рГЦ и устраняет вызванную ишемией и ацидозом эндотелиальную дисфункцию. Можно предположить, что соединение GRS у больных АГ и атеросклерозом способно нормализовать функции эндотелия, препятствовать спазму сосудов и формированию тромбов без значительного риска кровотечения. Восстановление активности рГЦ под влиянием соединения GRS позволит предотвратить развитие ИИ как осложнения АГ.

Применяемый в клинике стимулятор рГЦ риодигуат улучшает функции эндотелия, но в отличие от GRS не обладает антиагрегантной активностью [22]. Нитраты как донаторы NO не должны применяться длительно, так как к ним формируется толерантность [4, 23]. Антиагрегант ацетилсалициловая кислота ослабляет отдельные проявления эндотелиальной дисфункции, но может вызывать кровотечение [12]. Большинство антиагрегантов снижает агрегацию тромбоцитов необратимо, соединение GRS препятствует только повышенной агрегации и действует обратимо. Кроме того, существующие антиагреганты имеют ограниченную

клиническую эффективность из-за резистентности к ним части пациентов [24].

Выводы

Сочетание у производного индолинона GRS антиагрегантных, антигипертензивных и эндотелий-протективных свойств позволяет оценивать его как перспективный антиагрегант и сосудорасширяющее средство для профилактики ИИ как осложнения АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. *Hypertens Res.* 2012; 35(11):1039–1047. doi:10.1038/hr.2012.138
2. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19–27 [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the “Old Paradigm”? *Region Blood Circulat Microcirculat.* 2019;18(2):19–27. In Russian]. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27
3. Петрищев Н. Н., Шестакова С. А., Дорохова Л. Н., Мельникова Е. В. Антиагрегантная активность сосудов мозга в норме и при ишемии. *Физиологический журнал СССР.* 1989;75(11):1515–1520 [Petrishhev NN, Shestakova SA, Dorohova LN, Mel'nikova EV. Antiaggregant activity of cerebral vessels in normal conditions and in ischemia. *USSR J Physiol.* 1989;75(11):1515–1520. In Russian].

4. Chirkov YY, Horowitz JD. Impaired tissue responsiveness to organic nitrates and nitric oxide: a new therapeutic frontier? *Pharmacol Ther.* 2007;116(2):287–305. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.06.012
5. Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):62–68 [Gorshkov AYU, Fedorovich AA, Drapkina OM. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? *Cardiovasc Ther Prev.* 2019;18(6):62–68. In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
6. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(2):76–84 [Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messeng Anesthesiol Resuscitat.* 2020;17(2):76–84. In Russian]. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
7. Hoffmann F, Feil R, Kleppisch T, Schlossmann J. Function of cGMP-dependent protein kinases as revealed by gene deletion. *Physiol Rev.* 2006;86(1):1–23. doi:10.1152/physrev.00015.2005
8. Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch JP. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Handb Exp Pharmacol.* 2021;264:355–394. doi:10.1007/164_2018_197
9. Makhoul S, Walter E, Pagel O, Walter U, Sickmann A, Gambaryan S et al. Effects of the NO/soluble guanylate cyclase/cGMP system on the functions of human platelets. *Nitric Oxide.* 2018;76:71–80. doi:10.1016/j.niox.2018.03.008
10. Быков В. В., Чернышева Г. А., Смольякова В. И., Сereбров В. Ю., Хазанов В. А., Удут В. В. Антиагрегантная активность нового производного индолинона. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019; 82(7):10–13. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13 [Bykov VV, Chernysheva GA, Smol'yakova VI, Serebrov VYu, Khazanov VA, Udut VV. Antiplatelet activity of a new indolinone derivative *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2017;82(7):10–13. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13. In Russian].
11. Быков В. В., Быкова А. В., Смольякова В. И., Чернышева Г. А., Алиев О. И., Анищенко А. М. и др. Анти тромботическая активность производного индолинона — стимулятора растворимой гуанилатциклазы. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022;11(3):70–74. doi:10.33380/2305-2066-2022-11-3-70-74 [Bykov VV, Bykova AV, Smolyakova VI, Chernysheva GA, Alyev OI, Anishchenko AM et al. Antithrombotic activity of an indolinone derivative — a soluble guanylate cyclase stimulator. *Drug development & registration.* 2022;11(3):70–74. doi:10.33380/2305-2066-2022-11-3-70-74. In Russian].
12. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(5):568–580. doi:10.21037/cdt.2018.07.01
13. Домашенко М. А., Максимова М. Ю., Танащян М. М. Современный взгляд на назначение антиагрегантных препаратов для вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Вторая столица». 2018;24:82–86 [Domashenko MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Modern view on the antiplatelet drugs appointment for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke. *Effective pharmacotherapy. Neurol Psychiatry. Special issue “Second capital”.* 2018;24:82–86. In Russian].
14. Клинические рекомендации: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых [Интернет]. Москва: Официальный сайт Научного центра неврологии. Ссылка: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2. [Clinical guidelines: Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults [Internet]. Moscow: Official website of the Scientific Center of Neurology. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2. In Russian].
15. Giachini FR, Leite R, Osmond DA, Lima VV, Inscho EW, Webb RC et al. Anti-platelet therapy with clopidogrel prevents endothelial dysfunction and vascular remodeling in aortas from hypertensive rats. *PLoS One.* 2014;9(3): e91890. doi:10.1371/journal.pone.0091890
16. Diener H-C, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(15):1804–1818. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.072
17. Коган А. Х. Хирургический метод моделирования коронароокклюзионного инфаркта и аневризмы сердца у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979;3:79–81 [Kogan AKh. Surgical method for modeling coronary-occlusive infarction and cardiac aneurysm in rats. *Pathological Physiol Exp Ther.* 1979;3:79–81. In Russian].
18. Сидехменова А. В., Алиев О. И., Анищенко А. М., Шаманаев А. Ю., Федорова Е. П., Плотников М. Б. Динамика показателей тромбоцитов, лейкоцитов и функциональной активности эндотелия у молодых крыс линии SHR. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015;30(3):61–65. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-3-61-65 [Sidekhenova AV, Aliev OI, Anishchenko AM, Shamanaev AYU, Fedorova EP, Plotnikov MB. Dynamics of indicators of platelets, white blood cells, and functional activity of the endothelium in young SHR rats. *The Siberian journal of clinical and experimental medicine.* 2015;30(3):61–65. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-3-61-65. In Russian].
19. Галаган М. Е., Широколова А. В., Ванин А. Ф. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников. Вопросы медицинской химии. 1991;37(1):67–70 [Galagan ME, Shirokolova AV, Vanin AF. Hypotensive effect of nitric oxide produced from exogenous and endogenous sources. *Questions of medical chemistry.* 1991;37(1):67–70. In Russian].
20. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г., Гладченко М. П., Артюшкова Е. Б., Пашин Е. Н. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при LNAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. Кубанский научный медицинский вестник. 2006;10:72–77 [Pokrovskii MV, Kochkarov VI, Pokrovskaya TG, Gladchenko MP, Artyushkova EB, Pashin EN et al. Methodical approaches for quantitative assessment of development endothelial dysfunction at L-NAME-the induced model of deficiency of nitric oxide in the experiment. *Kuban Scientific Med J.* 2006;10:72–77. In Russian].
21. Yang Q, He GW, Underwood MJ, Yu CM. Cellular and molecular mechanisms of endothelial ischemia/reperfusion injury: perspectives and implications for postischemic myocardial protection. *Am J Transl Res.* 2016;8(2):76–777.
22. Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A et al. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2020;299:263–270. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.017
23. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Cataliotti A, Lapp H, Stasch JP, Burnett JC. Targeting heme-oxidized soluble guanylate cyclase with BAY 58–2667 in experimental heart failure. *BMC Pharmacol.* 2007;7(1):9. doi:10.1186/1471-2210-7-S1-P9
24. Китаева Е. Ю., Шпрах В. В. Антиагреганты в лечении и вторичной профилактике ишемического инсульта (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2017;2(2):109–113 [Kitaeva EYu, Shprakh VV. Antiplatelet agents in the treatment and secondary prevention of ischemic stroke (review of literature). *Bull VSNC SB RAMS.* 2017;2(2):109–113. In Russian.]. doi:10.12737/article_59a614fdad5fa4.11405630

Информация об авторах

Быков Владимир Валерьевич — кандидат медицинских наук, начальник отдела фармакологических исследований ООО «Ифар», старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5145-2184, e-mail: vladimir.b.1989@gmail.com;

Быкова Арина Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела фармакологических исследований ООО «Ифар», ORCID: 0000-0002-8495-8560, e-mail: preclin7_dep@iphar.ru;

Алиев Олег Ибрагимович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии кровообращения НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга ТНИМЦ, ORCID: 0000-0002-6438-5734, e-mail: oal67@yandex.ru;

Станкевич Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, руководитель доклинических исследований ООО «Ифар», ORCID: 0000-0003-1313-4967, e-mail: project_dep@iphar.ru;

Хазанов Вениамин Абрамович — доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ООО «Ифар», ORCID: 0000-0002-8833-785X, e-mail: gen_dir@iphar.ru;

Венгеровский Александр Исаакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5094-3742, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru;

Удут Владимир Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга ТНИМЦ, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru.

Author information

Vladimir V. Bykov, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pharmacological Research Department of LLC “Innovative Pharmacological Research”, Assistant of the Department of Pharmacology of the Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-5145-2184, e-mail: vladimir.b.1989@gmail.com;

Arina V. Bykova, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Pharmacological Research of LLC “Innovative Pharmacological Research”, ORCID: 0000-0002-8495-8560, e-mail: preclin7_dep@iphar.ru;

Oleg I. Aliev, Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Circulatory Pharmacology of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-6438-5734, e-mail: oal67@yandex.ru;

Sergey A. Stankevich, Candidate of Medical Sciences, Head of Preclinical Research of LLC “Innovative Pharmacological Research”, ORCID: 0000-0003-1313-4967, e-mail: project_dep@iphar.ru;

Veniamin A. Khazanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, General Director of LLC “Innovative Pharmacological Research”, ORCID: 0000-0002-8833-785X, e-mail: gen_dir@iphar.ru;

Alexander I. Vengerovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology of the Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-5094-3742, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru;

Vladimir V. Udut, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Therapeutic Work, Head of the Laboratory of Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru.